

.: **ÍNDICE** .:**EDITORIAL**

- La Princesa, Hospital Hipocrático.

ARTICULO

- Triple terapia para el paciente EPOC en un único dispositivo.

COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA:

- Una de cada tres recetas privadas de antibióticos en farmacias no cumple con la normativa vigente.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio IMPACT: triple terapia en el tratamiento de la EPOC.

INVESTIGACIÓN

- Novedades del Congreso de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmcogenómica.

FARMACOVIGILANCIA

- Soluciones de hidroxietil-almidón: conclusiones de la revisión realizada.
- Hidroclorotiazida: podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico.
- Nuevas restricciones de uso de quinolonas y fluoroquinolonas .
- ▼Ocaliva® (ácido obetecólico): dosificación en pacientes con colangitis biliar primaria e insuficiencia hepática de moderada a grave.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- El alto precio de los errores de medicación.
- Tacrólimus.
- Inibsacain 0,25% plus solución inyectable.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España.

- Sociedad Española de Nefrología
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

CASOS FARMACOTERÁPICOS

► Triple terapia para el paciente EPOC en un único dispositivo

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA
CLÍNICA:

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro

Gina Mejía Abril

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Aneta Wojnicz

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

Pablo Zubiaur Precioso

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRESIÓN: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario del Hospital Universitario de la Princesa y sus centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

e-mail: alberto.morell@salud.madrid.org

DIRECCIÓN EN INTERNET:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPR1_contenidoFinal

La Princesa, Hospital Hipocrático

Ya lo era, comenté al personal de La Princesa que abarrotó el Salón de Actos con motivo del acto académico que le declaraba "Hospital Hipocrático". Antes de esta declaración formal, el centenario Hospital Universitario de La Princesa ya practicaba la medicina hipocrática, una combinación de ciencia y saberes tecnológicos aplicados con un enfoque humanista al paciente vulnerable, persona que sufre y busca apoyo en su médico.

En el inicio de este curso académico he tenido la oportunidad de asistir a dos actos de adhesión al Movimiento Hipocrático, una iniciativa altruista que intenta que los centros que se adhieran al mismo trabajen para que los avances tecnológicos y el humanismo estén presentes en el ejercicio del oficio de médico. Y esta convivencia tecnológica y humanista no atañe exclusivamente al médico sino también al mundo de la enfermería y, en general, a todo el personal sanitario, comentó en el acto académico de La Princesa, celebrado el pasado 4 de octubre, el doctor Nikos Castanos, co-fundador del Movimiento Hipocrático.

El Movimiento Hipocrático va calando poco a poco en los EEUU y en Europa. En España se inició hace un año y nuestra Facultad de Medicina celebró el pasado 14 de septiembre un estupendo acto de adhesión con el nombramiento de algunos profesores como médicos hipocráticos; la inauguración de una escultura de Hipócrates y la plantación de un árbol, hijo del árbol de Cos en el que Hipócrates enseñaba a sus discípulos el arte de la medicina, junto al aula de grados La Pagoda. Un acto similar tuvo lugar en un abarrotado salón de actos de La Princesa, presidido por el director-gerente, doctor Fidel Illana Robles y por el rector de la UAM Rafael Garesse Alarcón.

La parte más emocionante del acto fueron, sin duda, las palabras que vertieron los colaboradores y amigos de los galardonados con el diploma hipocrático, todos merecedores de tal distinción a saber, doctores José María Pajares García, Julio Romero Olabarrieta, Julio Ancochea Bermúdez, Fernando Díaz Rojas, Iluminada García Polo, Antonio Planas Roca, Cecilio Santander Vaquero, y la enfermera doña Carmen de Castro Abad. El acto se culminó con el descubrimiento de la escultura de Hipócrates que a partir de ahora presidirá todas las actividades que se celebren en el Salón de actos y la plantación de un hijo del árbol de Cos en una maceta, ya que en La Princesa no tenemos jardines.

Sí, somos un hospital técnico y medicamento avanzado y su larga historia humanista pervive. Sin embargo, con su adhesión al Movimiento Hipocrático, La Princesa adquiere un serio compromiso de reforzar el tratamiento digno y humanista de sus pacientes. Eso se conseguirá, sin duda, de la mano del doctor Jorge Gómez Zamora y los miembros de la Unidad de Humanización que preside.

Antonio G. GARCÍA
Profesor Emérito
Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

Triple terapia para el paciente EPOC en un único dispositivo

Ana ROCA NOVAL, Emma VÁZQUEZ ESPINOSA, Rosamar GÓMEZ PUNTER

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el humo del tabaco. Cursa con disnea progresiva y tos, acompañada o no de expectoración, además de otros síntomas a nivel sistémico. Se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y de comorbilidades que contribuyen a la gravedad en algunos pacientes (1).

Los objetivos del tratamiento farmacológico de la EPOC consisten en reducir los síntomas y el riesgo de exacerbaciones futuras. Los pacientes con esta enfermedad que sufren exacerbaciones tienen más riesgo de presentar un deterioro en la calidad de vida, un declinar más rápido de la función pulmonar y una mayor mortalidad (2).

Tanto la Guía Española de la EPOC, GesEPOC, como la estrategia de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) hacen recomendaciones específicas respecto al tratamiento.

La actualización de GesEPOC 2017 clasifica a los pacientes en alto o bajo riesgo según su función pulmonar, grado de disnea medido por la escala de disnea modificada Medical Research Council (mMRC) y el número de agudizaciones. Dentro de los pacientes de alto riesgo propone cuatro fenotipos clínicos, que requieren un manejo y tratamiento específico. En función de esto, GesEPOC recomienda; en pacientes de bajo riesgo iniciar tratamiento con un broncodilatador antimuscarínico de larga duración (LAMA), pudiendo añadir un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) si persisten los síntomas. En cuanto a los pacientes de alto riesgo, el fenotipo no agudizador que es aquel que como máximo ha presentado una agudización moderada en el año previo iniciará tratamiento con LABA/LAMA. En los fenotipos agudizadores (una o más agudizaciones graves en el año previo) ya sea tipo enfisema (EPOC con diagnóstico clínico o radiológico de enfisema que presentan

disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes) o bronquitis crónica (tos con expectoración el menos durante 3 meses en dos años consecutivos) se iniciará tratamiento también con LAMA/LABA añadiendo glucocorticoides inhalados (ICS) si persisten las agudizaciones y los síntomas. En el fenotipo mixto asma-EPOC se iniciará el tratamiento con LABA/ICS añadiendo LAMA si precisa.

Por otro lado, GOLD clasifica a los pacientes en cuatro grupos: A, B, C y D en función del número de agudizaciones, grado de disnea según la escala mMRC y los síntomas según el cuestionario COPD Assessment test (CAT). Los pacientes del grupo A son aquellos que presentan como máximo una agudización que no requiere ingreso y que presentan una puntuación en el CAT < 10 con un grado de disnea entre 0 y 1 de la mMRC. En estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento con un broncodilatador de acción prolongada, sea LAMA o LABA. Los pacientes del grupo B son similares a los del grupo A en cuanto a las agudizaciones pero estos presentan un grado de disnea mayor a 2 de la mMRC y un CAT > 10; en estos pacientes se sugiere iniciar también tratamiento con LABA o LAMA y añadir doble broncodilatación LAMA/LABA si persisten los síntomas.

Los pacientes del grupo C y D son aquellos que presentan una agudización grave o más de dos ambulatorias en el año previo, diferenciándose entre ellos en el grado de disnea y puntuación CAT (grupo C grado de disnea 0-1 y CAT > 10; grupo D disnea > 2 y CAT > 10). En los pacientes del grupo C se aconseja iniciar tratamiento con LAMA pudiendo cambiar a LABA/LABA o LABA/ICS si precisa. En el grupo D se recomienda iniciar el tratamiento con LABA/LABA añadiendo ICS si presenta exacerbaciones (2).

Por lo tanto, según GesEPOC, es en los pacientes de alto riesgo y que no presentan un buen grado de control de los síntomas o de las agudizaciones con dos fármacos, o en los pacientes del grupo D con mal control según

GOLD en los que se puede utilizar la triple terapia LAMA/LABA/ICS. Los estudios existentes con triple terapia indican un mayor efecto sobre la función pulmonar y una disminución de las agudizaciones y las hospitalizaciones en pacientes graves (1).

Hasta ahora los pacientes con EPOC que recibían triple terapia debían utilizar como mínimo dos broncodilatadores que a menudo son presentados en dispositivos diferentes, lo cual en ocasiones repercute negativamente en su correcto uso y adherencia terapéutica. Por otra parte, son pocos los estudios que han abordado el valor añadido de la triple terapia para la prevención de las exacerbaciones, siendo publicados recientemente tres estudios que comparan la triple terapia en único dispositivo frente a otros tratamientos para la EPOC.

El estudio TRILOGY (Tratamiento triple con un solo inhalador frente a una combinación de un corticoesteroide y un agonista β_2 de acción prolongada inhalados para enfermedad pulmonar obstructiva crónica), publicado en 2016 (3) es un estudio clínico de fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego de 52 semanas de duración. Los pacientes, de más de 40 años de edad y diagnosticados de EPOC grave o muy grave con antecedentes recientes de al menos una exacerbación, fueron todos tratados en primer lugar durante dos semanas con una combinación doble a dosis fijas ICS/LABA (dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol), con dos inhalaciones dos veces al día mediante un inhalador dosificador presurizado, y después fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos: la mitad de los pacientes continuaron con el tratamiento ICS/LABA (dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol) mientras que la otra mitad fue tratada con la combinación triple a dosis fijas ICS/LABA/LAMA (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio). Los pacientes fueron evaluados a las 4, 12, 26, 40 y 52 semanas de tratamiento.

Después de 26 semanas de tratamiento, la nueva combinación triple a dosis fijas mostró un aumento estadísticamente significativo en la función pulmonar matutina, medida por el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) antes de tomar la primera dosis diaria y en la función pulmonar dos horas después de la primera dosis del día medida por el FEV1 dos horas después de la dosis, respecto a la combinación ICS/LABA. Esto pone de manifiesto que el efecto del fármaco es rápido, factor fundamental que puede mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. También supone una mejora manifiesta en la calidad de vida de los pacientes, mejorando estos una media de más de cuatro puntos en el cuestionario Saint George, lo que se considera como el umbral clínicamente significativo.

Estos resultados fueron confirmados al final del periodo de tratamiento de 52 semanas, con la constatación añadida de que la tasa anual de agudizaciones moderadas y graves se redujo en un 23%. Este último dato es de importancia ya que las agudizaciones y los ingresos por las mismas en los pacientes EPOC son uno de los factores más influyentes en su calidad de vida y son causa principal de muerte (3).

El estudio TRINITY (triple terapia en formulación extrafina con un solo inhalador frente al tratamiento con un

agonista muscarínico de acción prolongada en la EPOC) (4), es un estudio clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, de 52 semanas de duración. Incluyó 2580 pacientes de más de 40 años con diagnóstico de EPOC grave o muy grave, que fueron randomizados en tres grupos: un grupo que recibió tratamiento con tiotropio (LAMA), otro grupo con la combinación triple a dosis fijas de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio (ICS/LABA/LAMA) y el tercer grupo con un tratamiento triple con los componentes por separado; dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol más tiotropio (ICS/LABA más LAMA). Demostró una reducción de las agudizaciones moderadas o graves en un 20% en comparación con tiotropio y un aumento estadísticamente significativo en la función pulmonar matutina, antes de tomar la primera dosis diaria en comparación con tiotropio (4). Además, se demostró la no inferioridad de la triple terapia fija respecto a la triple terapia por separado.

Por último, el estudio TRIBUTE (triple terapia inhalada en formulación extrafina frente a terapia de doble broncodilatación en la EPOC) (5) es un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y con doble simulación. Se incluyeron a un total de 1.532 pacientes con EPOC sintomática, limitación

al flujo aéreo grave o muy grave, una exacerbación moderada o grave en el año anterior y en tratamiento de mantenimiento con medicación inhalada. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con triple terapia (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio) o doble broncodilatación, LABA/LAMA (indacaterol más glicopirronio) durante 52 semanas. El estudio TRIBUTE alcanzó el objetivo de su variable principal, con una significativa reducción del 15% en la tasa de exacerbaciones moderadas y graves con triple terapia en comparación con la doble broncodilatación. Además ha demostrado también superioridad de la triple terapia frente a la doble broncodilatación en cuanto a la función pulmonar y la calidad de vida medida por el cuestionario de St. George, todo ello con un perfil de seguridad comparable incluyendo la tasa de neumonías, que fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento (5).

Estos tres estudios abren una nueva etapa en el tratamiento de los pacientes con EPOC grave ya que nos da la oportunidad de poder optimizar el tratamiento con los tres fármacos claves en la EPOC (LABA, LAMA y ICS) usando un único dispositivo lo que esperamos que mejore la adherencia de los pacientes al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol 2017; 53: 324-35.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2016.
3. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy

for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388: 963-73.

4. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 1919-29.

5. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 1076-84.



“Los medicamentos sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad se identifican por un triángulo negro (▼) y son aquellos que contiene nuevos principios activos, son medicamentos biológicos de reciente autorización o requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización.”

COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA

Una de cada tres recetas privadas de antibióticos en farmacias no cumple con la normativa vigente

Nota de la AEMPS publicada con fecha 24 de mayo de 2018

Referencia: AEMPS 8/2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC) anuncian los resultados de un estudio desarrollado en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) con el objetivo de analizar la percepción de farmacéuticos y pacientes sobre las causas de la resistencia bacteriana.

En este estudio, en el que han registrado casos 341 farmacéuticos de 247 farmacias y se han evaluado 5.577 demandas de antibióticos, se ha analizado la demanda de estos medicamentos en farmacia comunitaria con receta privada, prescripciones que no se atienen a lo establecido en la receta oficial y sin receta (automedicación).

Una de cada tres recetas privadas de antibióticos demandadas en farmacias no cumple con la normativa vigente, según los datos del estudio desarrollado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC) en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El estudio, cuyos resultados principales se han presentado en el VIII Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios, tenía como objetivo analizar la percepción de farmacéuticos y pacientes sobre las causas de la resistencia bacteriana. En el análisis han registrado casos 341 farmacéuticos de 247 farmacias y se han evaluado 5.577 demandas de antibióticos. De esta demanda global, el 65% (3.569) procedió de recetas privadas, un 20% (1.172) de automedicación y un 15% (833) de prescripciones que no se atienen a lo establecido en la receta oficial.

Del 65% perteneciente a recetas privadas, prácticamente una de cada tres (1.028) no cumplía con la normativa vigente (Real Decreto 1718/2010 sobre receta médica y orden de prescripción). Del total de recetas privadas analizadas, las más frecuentes estuvieron relacionadas con infecciones odontógenas (40%), infecciones del tracto respiratorio superior como las otitis, faringoamigdalitis... (25%) e in-

fecciones del tracto respiratorio inferior como bronquitis, neumonía, etc. (10%).

Prescripción fuera de receta oficial

Las demandas de antibióticos con prescripción realizada en un formato diferente al definido en el RD 1718/2010 sobre receta médica y orden de prescripción como, por ejemplo, un informe de urgencias, una prescripción telefónica, etc. tuvieron su origen fundamentalmente en informes elaborados en Urgencias (un 33% de los casos y un 5% del total de las demandas).

Las prescripciones orales o telefónicas (20% de las prescripciones fuera de receta oficial y 3% de la demanda total) y aquellos casos en los que se carecía de la suficiente cantidad de medicamento para completar el tratamiento (10% de las prescripciones fuera de receta oficial y 1% de la demanda total) completaron el podio.

Las causas principales de estas prescripciones fuera de receta oficial fueron las infecciones respiratorias del tracto superior e inferior y las infecciones del tracto urinario. A todos estos pacientes se les ofreció la derivación al médico para que se le prescribiera la receta normalizada correspondiente, aunque un 47% no aceptó dicha derivación.

Automedicación

El estudio también revela los motivos por los que los pacientes de farmacias

recurren a la automedicación. El 63% de los mismos admite que recurre al medicamento que ya palió en el pasado los mismos o similares síntomas que padece (lo que supuso el 13% de las demandas totales de antibiótico), mientras que un 12% de los pacientes que recurrió a la automedicación aseguró que carecía de tiempo para acudir a la consulta del médico prescriptor y obtener la receta (2,5% de las demandas totales de antibióticos).

Las demandas también estuvieron relacionadas con infecciones de los tractos respiratorios superior e inferior y del tracto urinario. El 83% de los pacientes que solicitaron antibióticos para automedicación aceptaron la derivación al médico para obtener la receta.

En toda Europa alrededor de 25.000 personas mueren cada año como consecuencia de las infecciones causadas por bacterias resistentes (1). De acuerdo con los datos del Registro de Actividad de Atención Especializada (CMBD), en el año 2015 murieron en España 2.837 personas como consecuencia de infecciones hospitalarias causadas por este tipo de bacterias. Si no se toman medidas se estima que en 35 años, el número de muertes atribuibles a las infecciones multirresistentes será de 390.000 al año en toda Europa, lo que en España supondrá una cifra de unas 40.000 muertes al año.

REFERENCIAS

1. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio IMPACT: triple terapia en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

María CHURRUCA ARRÓSPIDE, Adrián MARTÍNEZ VERGARA, Tamara ALONSO PÉREZ

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa.

La **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)** es una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada por una exposición significativa a partículas o gases nocivos, siendo el tabaquismo el principal factor de riesgo para el desarrollo de la misma.

Según datos de la última actualización del Global Burden of Disease Study, esta enfermedad afecta a más de 170 millones de personas en el mundo, lo que supone un 3,53% de la población mundial. En España, los resultados del estudio EPISCAN indican que la prevalencia de EPOC en nuestro país asciende a un 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres) de la población entre 40 y 80 años, con una tasa de infradiagnóstico del 73%.

La EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea con una alta morbilidad asociada. Su diagnóstico se fundamenta en la realización de una espirometría que muestre un cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) postbroncodilatación inferior a 0,70 en un paciente con síntomas respiratorios (disnea progresiva, tos y expectoración crónicas) y factores de riesgo compatibles (historia de tabaquismo ≥ 10 paquetes/año).

A nivel mundial, las recomendaciones de la **Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD)** para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC han sido las más utilizadas. Su última actualización, publicada en 2017, mejora la clasificación tradicional "ABCD" estableciendo estrategias terapéuticas basadas en los síntomas (evaluación de la disnea según escala mMRC o cuestionario CAT) y en los antecedentes de exacerbaciones, y excluyendo de esta clasificación la gravedad de la limitación al flujo aéreo. Según esta clasificación, la estrategia GOLD propone un esquema de tratamiento basado en el uso de broncodilatadores, que en los pacientes más sintomáticos y exacerbadores (grupo D), requerirá la combinación de fármacos

beta 2-adrenérgicos con anticolinérgicos de acción prolongada (LABA/LAMA), recomendándose añadir corticoide inhalado (CI/LABA/LAMA) en aquellos que persistan sintomáticos o presenten exacerbaciones a pesar del tratamiento con doble broncodilatación (LABA/LAMA).

La **Guía Española de la EPOC (GesEPOC)**, publicada por primera vez en 2012, fue la primera guía de práctica clínica en proponer formalmente un tratamiento personalizado y guiado según fenotipo del paciente. La última edición, publicada en 2017, establece una nueva clasificación en dos niveles de riesgo (bajo y alto) según el grado de disnea medido por escala mRC, el grado de obstrucción al flujo aéreo (FEV1) y el número de exacerbaciones que hayan presentado en el último año. Según dicha estratificación, serán pacientes de alto riesgo aquellos que presenten un FEV1 menor del 50%, un grado de disnea mMRC mayor a 2 o igual a 2 con tratamiento, o que hayan presentado al menos dos agudizaciones ambulatorias o una que haya requerido hospitalización en el último año. Según esta aproximación, los pacientes de alto riesgo deberán ser caracterizados según cuatro fenotipos clínicos (agudizador con bronquitis crónica, agudizador con enfisema, no agudizador y fenotipo asma-EPOC o ACO) que guiarán el tratamiento. Este esquema terapéutico, al igual que el propuesto por la estrategia GOLD, recomienda el tratamiento con doble terapia broncodilatadora (LABA/LAMA) en los pacientes de alto riesgo agudizadores, fundamentado en ensayos clínicos como el SPARK (LABA/LAMA frente a LAMA) o el FLAME (LABA/LAMA frente a LABA/CI), añadiendo diferentes fármacos de segunda línea (CI, mucolíticos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o macrólidos) en función de los síntomas y fenotipo del paciente.

Las recomendaciones en guías de práctica clínica sobre la adición de CI al tratamiento broncodilatador optimizado se basaban en algunos estudios que apuntaban a su efecto beneficioso sobre la función pulmonar, la disminu-

ción de las agudizaciones y las hospitalizaciones en pacientes graves. En 2018, la publicación de estudios como el Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD (IMPACT) han arrojado evidencia científica de alta calidad que sustenta la eficacia de la utilización de una triple terapia fija, en un único dispositivo, en pacientes graves (sintomáticos y exacerbadores).

El estudio **IMPACT** es un ensayo clínico fase III a 52 semanas, aleatorizado, doble ciego, paralelo y multicéntrico, que evalúa la eficacia y la seguridad de la triple terapia con glucocorticoide inhalado (fluticasona 100 µg), anticolinérgico de acción prolongada (umeclidinio 62,5 µg) y beta-adrenérgico de acción prolongada (vilanterol 25 µg) frente a la combinación CI/LABA (fluticasona 100 µg/ vilanterol 25 µg) y la doble broncodilatación LABA/LAMA (umeclidinio 62,5 µg/ vilanterol 25 µg).

El objetivo primario de eficacia fue evaluar la tasa anual de exacerbaciones moderadas o severas durante el tratamiento. Como objetivos secundarios se incluyeron: modificaciones en la función pulmonar medidas por FEV1, calidad de vida medida por el cuestionario de St. George (SGRQ) y tiempo hasta la aparición de la primera agudización moderada o severa durante el tratamiento. Se documentaron efectos adversos tales como neumonía, eventos cardiovasculares y fracturas óseas, valorados en cada revisión con una radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y análisis de sangre.

Los pacientes incluidos en el estudio cumplían las siguientes características: pacientes de edad mayor o igual a 40 años con EPOC sintomática (CAT >10) y FEV1 $<50\%$ con una exacerbación el año previo moderada o severa, o FEV1 entre el 50-80% con al menos dos exacerbaciones moderadas o una severa. Se incluyeron 13.906 pacientes, sin diferencias significativas en cuanto a características demográficas, exacerbaciones, función pulmonar y puntuación CAT, de los cuales 10.355 fueron finalmente aleatorizados durante un

periodo de dos semanas, a tres grupos de tratamiento: 4.151 fueron asignados al grupo de la triple terapia, 4.134 recibieron la combinación LABA/CI y 2.070 pacientes recibieron la doble broncodilatación LABA/LAMA, con una tasa de abandono del estudio del 18, 25 y 27% respectivamente (finalizaron el estudio el 88% de los pacientes).

El estudio demostró que los pacientes que recibieron la triple terapia con fluticasona/umeclidinio/vilanterol, (un único inhalador, una sola vez al día) presentaron una tasa de exacerbaciones moderadas y severas significativamente menor (IC del 95%, $P=0,001$) que aquellos tratados con fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol, independientemente del nivel de eosinofilia en sangre que presentara el paciente. Analizando únicamente la tasa de exacerbaciones severas, éstas fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron la triple terapia en comparación con aquellos que recibieron la doble broncodilatación umeclidinio/vilanterol. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas al comparar el grupo de la triple terapia con los tratados con la combinación CI/LABA.

Respecto a las variables secundarias analizadas, también se encontraron diferencias significativas a favor de la triple terapia en el tiempo hasta la aparición de la primera agudización moderada-severa, función pulmonar medida por FEV1 de la calidad de vida medida por el cuestionario de calidad de vida de St. George.

Durante el tratamiento fallecieron 50 pacientes en el grupo de la triple terapia (1%), 49 pacientes de los que recibieron la combinación fluticasona/vilanterol (1%) y 39 pacientes de los que recibieron tratamiento con umeclidinio/vilanterol (2%). En el análisis efectuado, la mortalidad por todas las causas fue inferior en aquellos pacientes cuyo régimen de tratamiento incluía corticoides inhalados (triple terapia y LABA/CI). Resultados similares se obtuvieron al analizar la mortalidad por causa cardiovascular y respiratoria. A pesar de estos datos, el estudio SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD), que incluyó pacientes con EPOC moderada e importantes factores de riesgo cardiovascular (FRCV) no mostró diferencias significativas en cuanto a mortalidad entre los pacientes que habían recibido tratamiento con fluticasona/vilanterol, por lo que se re-

quieren nuevos estudios para explicar la disparidad de estos datos.

El perfil de eventos adversos con la triple terapia fue equiparable al obtenido con la terapia combinada, sin diferencias clínicamente significativas en cuanto a cambios electrocardiográficos, constantes vitales o valores de laboratorio. Encontramos efectos adversos importantes en el 22% de los pacientes que recibieron la triple terapia, en el 21% de los que recibieron fluticasona/vilanterol y en el 23% de los que recibieron umeclidinio/vilanterol. De éstos, se diagnosticó neumonía en el 4%, 4% y 3% de los pacientes, respectivamente, observándose una incidencia más elevada de neumonía en los grupos tratados con corticoide inhalado.

En resumen, los resultados del estudio IMPACT muestran que una combinación única diaria de fluticasona, umeclidinio y vilanterol supone un importante beneficio con respecto a la terapia combinada (fluticasona/vilanterol y umeclidinio/vilanterol) en cuanto a tasa de agudizaciones moderadas y severas, función pulmonar, calidad de vida y tasa de hospitalización, con un perfil de seguridad aceptable.

REFERENCIAS

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2017. Disponible en: www.goldcopd.org
2. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol 2017; 53 (supl 1): 2-64.
3. Soriano JB, et al. Global, regional and national deaths, prevalence disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med 2017; 5: 691-706.
4. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol 2009; 45: 41-7.
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): A randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013; 1: 199-209.
6. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al, FLAME investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016; 374: 2222-34.
7. Lipson D, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al, IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med 2018; 378:1671-80.



"La medicina de precisión mejora la supervivencia en pacientes con cáncer refractario sin incrementar los gastos".

"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público".

INVESTIGACIÓN

Novedades del Congreso de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmcogenómica

Carmen OVEJERO BENITO

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

El pasado 21-22 de junio tuvo lugar en Santiago de Compostela el congreso de la Sociedad Española de Farmacogenética. Se celebró en conjunto con el congreso de la Sociedad Española de Farmacología que había comenzado el 19 de junio.

La charla inaugural fue a cargo del Profesor Vangelis Manolopoulos en el marco de la farmacogenética y la farmacogenómica aplicada a las enfermedades cardiovasculares. En ella incidió en la importancia de genotipar el gen CYP2C19 para ajustar la dosis de clopidogrel. Dicha determinación se puede realizar en el Servicio de Farmacología Clínica de nuestro hospital de forma rutinaria. No obstante, es necesario recordar que factores ambientales tales como la alimentación, el consumo de tabaco y de alcohol también pueden contribuir a la falta de respuesta a dicho tratamiento.

La primera sesión del día 22 trató sobre la implementación de la farmacogenética en el sistema de sanitario español para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. En primer lugar, el Dr Víctor Pérez, psiquiatra del Hospital del Mar de Barcelona, ahondó en las posibles causas por las que puede aparecer una depresión y en la importancia de comprender el "background" del paciente para administrarle el tratamiento adecuado. Explicó los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en el que se estudiaba la utilidad del uso de un test genético Neuropharmagen para guiar las decisiones de los clínicos en pacientes con trastorno de depresión mayor (N=316 pacientes). En dicho ensayo observaron que el ajuste de dosis de los pacientes guiado por la farmacogenética mostraba mejores resultados a los 3 meses y en los pacientes con mayor afectación de la enfermedad. La cantidad y el efecto de los efectos secundarios también se vieron reducidos en el grupo de pacientes en los que se ajustó la dosis basada en su genotipo (1). Por otra parte, la Dra Rosa Catalán, del Hospital Clinic de Barcelona habló sobre la utilidad de la farmacogenética como herramienta de ajuste de dosis a los

pacientes con esquizofrenia. CYP2D6 es la enzima encargada del metabolismo de la mayoría de los fármacos antipsicóticos y antidepresivos y presenta numerosas variantes genéticas que pueden afectar la respuesta farmacológica. No obstante, las variantes génicas solo pueden explicar parcialmente la variabilidad en la respuesta farmacológica ya que el tabaco y el alcohol pueden ser inductores o represores de la actividad metabólica. Además, se requieren estudios adicionales en una población mayor de sujetos en los que se confirmen los resultados obtenidos hasta la fecha.

La sesión siguiente trató sobre la farmacogenética aplicada a los trasplantes. En primer lugar, la Dra María Jesús Herrero, investigadora del Hospital La Fe de Valencia, comentó los resultados de la implementación de la farmacogenética en sujetos receptores de trasplantes de órgano sólido en dicho hospital. Dado que el tratamiento inmunosupresor es una combinación de tratamientos, lo que puede repercutir en un mayor número de interacciones farmacológicas que originen una disminución en la eficacia y un aumento de la frecuencia de los efectos secundarios. Hizo hincapié en la conveniencia de conocer el genotipo tanto del donante como el del receptor de los trasplantes de hígado siempre que sea posible ya que de lo contrario puede repercutir en la pérdida del órgano en cuestión. Posteriormente, la Dra Patricia Huezocurtis, de la Universidad de Geneva se pasó a hablar sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas.

A continuación tuvo lugar la sesión de la implantación de la farmacogenética en enfermedades cardiovasculares. En ella, el Dr Alberto Borobia describió cómo han creado en el Hospital La Paz una unidad de farmacogenética para su integración en la práctica clínica habitual con el objetivo de individualizar las recomendaciones clínicas y el genotipado preventivo a las poblaciones de riesgo. Para ello, diseñaron y validaron un microarray que permite evaluar 180 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés "single

nucleotide polymorphisms") asociados con la respuesta de fármacos (PharmArray). Los resultados se evaluaron en una consulta clínica de los pacientes con un farmacólogo en la cual se ajusta la dosis del fármaco y se elige el medicamento más adecuado para el tratamiento del paciente. En los últimos 3 años se han realizado más de 2.500 consultas, lo que demuestra la viabilidad de la implementación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica habitual dentro del sistema sanitario público español (2).

La siguiente sesión se centró en la farmacogenética aplicada a la oncología. En ella el Dr Luis López Fernández, investigador del Hospital Gregorio Marañón, describió su investigación en la búsqueda de nuevas variantes genéticas que regulan el metabolismo de fluoropirimidinas a través de un array específico. Gracias a dicho estudio han identificado variantes en los genes CDA, DPYD, TYMS, ENOSF1, SLC22A7, UMP5 y el desarrollo de toxicidad a la capecitabina (3). En esta misma sesión, la Dra Ana Patiño, de la Clínica Universidad de Navarra, explicó su investigación actual en la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva para la búsqueda de biomarcadores de tumores sólidos.

En la última sesión del congreso, el Dr Adrián Llerena, de la Universidad de Extremadura, habló sobre los aspectos regulatorios y la revisión de las fichas técnicas de los medicamentos con indicaciones para realizar pruebas farmacogenéticas. Actualmente está incrementando de forma considerable el número de fármacos que tienen disponible un marcador farmacogenético para ajustar su dosis de cara a reducir los efectos secundarios o aumentar la eficacia de los tratamientos. En esta charla, reflexionó sobre los principales obstáculos que se presentan para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica habitual y posibles formas de superarlos.

Por su parte, el Dr Ángel Carracedo reflexionó sobre la importancia de fijar estándares para validar los resultados de farmacogenética y habló sobre el

esfuerzo que se está realizando actualmente en la implementación de estándares de calidad. En este mismo tema profundizó la Dra María Isidoro de la Universidad de Salamanca, que está trabajando actualmente en el desarrollo y la validación de un “proficiency test” que se piensa emplear en todos los hospitales españoles en los que se realizan pruebas farmacogenéticas.

A su vez, el congreso contó con una sesión compuesta por 35 pósters. De los abstracts enviados al congreso se seleccionaron 3 para ser presentados en forma de comunicación oral. En primer lugar, Sara Salvador describió su investigación sobre polimorfismos asociados con la respuesta a fármacos anti-TNF en niños con enfermedad inflamatoria intestinal. Posteriormente, Xandra García expuso sus resultados en la secuenciación completa del gen de la DPYD en pacientes con toxicidad severa a la capecitabina. Por último, Rocío Núñez describió su trabajo en

el genotipado de variantes génicas de ABCB1 como un factor de riesgo para el desarrollo de alopecia permanente inducida por el tratamiento con docetaxel en el cáncer de mama.

En conclusión, se ha demostrado que las pruebas farmacogenéticas constituyen una herramienta útil para ajustar la dosis de diversos tratamientos crónicos, permitiendo la mejora de la eficacia y la disminución de los efectos secundarios en la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha. No obstante, se están llevando a cabo ensayos clínicos que permiten demostrar su eficacia con estándares objetivos y estudios farmacoeconómicos para confirmar su eficiencia. Asimismo, dado que muchos factores pueden intervenir en la eficacia de los fármacos y el ambiente en el que se encuentren los pacientes puede afectar seriamente dichos aspectos, se están aplicando nuevas tecnologías como la secuenciación masiva para estudiar otros fac-

tores que pueden influir en la respuesta a los fármacos (farmacoepigenética, metabolómica, transcriptómica, etc). Además, se están haciendo esfuerzos por reducir los tiempos de entrega de los resultados farmacogenéticos a los clínicos para facilitar su implementación en la práctica clínica habitual. Del mismo modo, se están desarrollando estrategias para facilitar la rápida comprensión de dichos resultados al personal médico teniendo en cuenta que muchos de ellos no están familiarizados aún con la terminología genética y disponen de un tiempo muy reducido para tratar a cada paciente.

En definitiva, se está trabajando a nivel multidisciplinar para aumentar el número de pruebas farmacogenéticas disponibles implementadas en el sistema sanitario español con el objetivo de aumentar la eficacia de los tratamientos crónicos, reducir los efectos secundarios y optimizar los recursos del sistema de salud.

REFERENCIAS

1. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, Bobes J, Baca-García E, Vieta E, Olivares JM, Rodríguez-Jiménez R, Villagrán JM, Gascón J, Cañete-Crespillo J, Solé M, Saiz PA, Ibáñez Á, de Diego-Adelino J; AB-GEN. Collaborative Group, Menchón JM. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial BMC Psychiatry. 2017 Jul 14; 17 (1): 250. doi: 10.1186/s12888-017-1412-1.
2. Borobia AM, Dapia I, Tong HY, Arias P, Muñoz M, Tenorio J, Hernández R, García García I, Gordo G, Ramírez E, Frías J, Lapunzina P, Carcas AJ. Clinical Implementation of

Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience Over 3 Years. Clin Transl Sci. 2018 Mar;11(2):189-99.

3. Pellicer M, García-González X, García MI, Robles L, Grávalos C, García-Alfonso P, Pachón V, Longo F, Martínez V, Blanco C, Iglesias I, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Identification of new SNPs associated with severe toxicity to capecitabine. Pharmacol Res. 2017 Jun; 120: 133-7.

FARMACOVIGILANCIA

Soluciones de hidroxietil-almidón: conclusiones de la revisión realizada

Nota de la AEMPS publicada con fecha 4 de septiembre de 2018

Referencia: MUH (FV), 12/2018

Finalizada una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones de hidroxietil-almidón, se ha decidido mantener estos productos comercializados en la Unión Europea bajo un sistema de acceso controlado. Estos medicamentos por tanto se suministrarán únicamente a los centros cuyos profesionales hayan participado en un programa específico de información que se pondrá en marcha a lo largo de los próximos meses.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas establecidas en sus fichas técnicas.

Hidroxietil-almidón (HEA) es un expansor plasmático coloidal, indicado para tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha venido informando sobre las conclusiones de las revisiones europeas del

balance beneficio-riesgo de HEA. En 2013 se introdujeron restricciones en sus condiciones de uso autorizadas, debido al incremento de riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad en ciertos pacientes (ver notas informativas MUH (FV) 18/2013, MUH (FV) 29/2013 y MUH (FV) 1/2018).

En enero de este año se informaba de la recomendación de suspensión

de comercialización de estos productos (ver nota informativa MUH (FV) 1/2018). Esta recomendación vino motivada por los resultados de estudios llevados a cabo en varios países europeos, los cuales indicaban que las soluciones de HEA se seguían utilizando en situaciones en las que su uso está contraindicado. En concreto, aproximadamente el 9% de los pacientes expuestos a las soluciones de HEA

eran pacientes críticos, el 5-8% padecían insuficiencia renal y el 3-4% eran pacientes con sepsis.

Posteriormente, se han valorado de nuevo posibles medidas de minimización de riesgos adicionales teniendo en cuenta el impacto asistencial de la suspensión de comercialización para los pacientes en los que su uso no está contraindicado.

La decisión finalmente adoptada ha sido que las soluciones con HEA se mantendrán comercializadas en la UE bajo diversas condiciones orientadas a garantizar su uso seguro, respetando estrictamente las indicaciones autorizadas y protegiendo a los pacientes en los que su uso puede conllevar mayores riesgos, para los que su utilización está contraindicada.

Estas condiciones son las siguientes:

- Programa de acceso controlado: los laboratorios titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) deberán desarrollar este programa, previa autorización de la AEMPS, que incluirá:
 - Un sistema de acreditación de centros sanitarios, garantizando que los profesionales implicados en la prescripción y administración de soluciones de HEA, han recibido informa-

ción pormenorizada sobre el uso adecuado de estos productos.

- Actividades de formación e información sobre el uso adecuado de estos productos, entre las cuales se incluirá la elaboración y difusión de materiales informativos de prevención de riesgos.
- **Solamente se suministrarán estos productos a los centros sanitarios acreditados.**
- Los TAC deberán comunicar a los profesionales sanitarios los resultados de los estudios de utilización de medicamentos llevados a cabo y las nuevas medidas de minimización de riesgos.

Estas nuevas medidas se establecerán y comunicarán a lo largo de los próximos meses.

Adicionalmente, se incluirá una advertencia sobre las contraindicaciones en el exterior de los envases de estos productos. También se llevará a cabo un estudio para evaluar la efectividad de las medidas puestas en marcha. La realización de dicho estudio es necesario para poder mantener el medicamento autorizado y sus resultados finales deberán presentarse en el plazo de dos años.

Mientras se establecen y se ponen en marcha estas nuevas medidas, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de cumplir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, especificadas en las fichas técnicas correspondientes, en particular:

- **No utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.**
- **Utilizar las soluciones de HEA solo en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda siempre que no se considere suficiente el tratamiento solo con soluciones de cristaloides, utilizando la dosis eficaz más baja posible (inferior a 30 ml/kg/día), durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días.**

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.

Hidroclorotiazida: podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico

Nota de la AEMPS publicada con fecha 9 de octubre de 2018

Referencia: MUH (FV), 13/2018

Los resultados de dos estudios epidemiológicos realizados en Dinamarca indican un posible aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes sometidos a tratamientos continuados y prolongados con hidroclorotiazida, que podría explicarse por su acción fototóxica.

Se recomienda:

- **Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.**
- **Vigilar la presencia de alteraciones cutáneas en pacientes que reciben tratamientos prolongados con hidroclorotiazida e informarles de las precauciones a adoptar en relación con la exposición solar.**

La hidroclorotiazida es una tiazida diurética indicada para el tratamiento de hipertensión arterial; edema asociado a insuficiencia cardiaca, renal o hepática; diabetes insípida e hipercalcemia idiopática.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado recientemente

una evaluación de los riesgos de la hidroclorotiazida iniciada tras conocerse los resultados de dos estudios epidemiológicos (1,2) llevados a cabo con datos procedentes de bases de datos danesas, que mostraban una asociación entre la administración de este diurético y un incremento de riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma espi-

nocelular). El riesgo observado en los estudios aumentaba con la dosis total de hidroclorotiazida acumulada desde el inicio del tratamiento.

Tras la revisión realizada de los dos estudios mencionados así como del resto de información disponible procedente de la literatura médica, el PRAC ha concluido lo siguiente:

- En base a los estudios daneses, en pacientes expuestos a hidroclorotiazida, con dosis acumuladas de 50.000 mg o superiores, el riesgo de carcinoma basocelular podría incrementarse en 1,3 veces y el riesgo de carcinoma espinocelular en 4 veces. Dosis acumuladas superiores se asociaban con un riesgo mayor. Una dosis acumulada de 50.000 mg correspondería por ejemplo, al uso diario de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante aproximadamente 11 años.
- Existe un mecanismo biológico plausible que podría explicar este aumento de riesgo ya que este principio activo tiene actividad fotosensibilizante.
- No se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de piel tipo melanocítico.
- En España, la incidencia del carcinoma basocelular se estima en 253,23 (IC 95%: 273,01-269,45)/100.000 personas-año y la incidencia de carcinoma espinocelular en 38,16 (IC 95%: 31,72-39,97)/100.000 personas-año (3). La AEMPS está llevando a cabo un estudio con datos procedentes de la base de datos BIFAP con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española.
- En base a las conclusiones expuestas, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:
 - **Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.**
- **Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.**
- **Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:**
 - o **La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada.**
 - o **La conveniencia de revisar periódicamente la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).**

REFERENCIAS

1 Amstrup S, Gaist D, Johannesdottir Schmidt SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-81.e9.

2 Pottgard A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017;282(4):322-31.

3 Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM y cols. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis *Actas Dermo-Sifiliogr* 2016; 107:318-28.

Nuevas restricciones de uso de quinolonas y fluoroquinolonas

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC)

Nota de la AEMPS publicada con fecha 10 de octubre de 2018

Referencia: MUH (FV), 14/2018

Tras la evaluación realizada en el PRAC se ha concluido que las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso, incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:

- **No utilizar quinolonas o fluoroquinolonas en infecciones leves o autolimitadas salvo que otros antibióticos recomendados no puedan emplearse.**
- **Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico, en caso de que aparezcan síntomas relacionados con las reacciones adversas abajo descritas.**
- **Tener presente que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas tras la administración de quinolonas y fluoroquinolonas.**

Las quinolonas y fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas entre las que se incluyen infecciones de las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares.

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo ha evaluado el impacto que las reacciones adver-

sas incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético, podían ocasionar sobre la relación beneficio-riesgo de este grupo farmacológico.

Entre las reacciones adversas de este tipo que afectan al sistema musculoesquelético se encuentran: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artroalgia y edema articular. Entre las que implican al sistema nervioso: neuropatía periférica, psicosis,

ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.

En España están disponibles medicamentos que contienen los principios activos ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y ácido pipemídico.

Durante la evaluación se tuvieron en cuenta los datos disponibles sobre

las reacciones adversas referidas, así como la experiencia clínica aportada por el Grupo de trabajo sobre enfermedades infecciosas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). De igual modo fueron oídas las opiniones de profesionales sanitarios y pacientes (puede consultarse el resumen sobre la audiencia pública realizada).

Las principales conclusiones fueron las siguientes:

- Las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, aunque se consideran poco frecuentes, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase.
- Debido a la gravedad de las reacciones observadas y teniendo en cuenta que pueden producirse en personas previamente sanas, cualquier prescripción de antibióticos quinolónicos o fluoroquinolónicos deberá realizarse tras una cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo.
- Para los pacientes con infecciones graves por bacterias sensibles, este tipo de antibióticos continúa siendo una importante opción terapéutica.
- Por el contrario, en el caso de infecciones leves y/o autolimitadas, los beneficios de este tratamiento no superan el riesgo de sufrir las reacciones adversas mencionadas.

- Puesto que el ácido nalidíxico, cinoxacina, flumequina (no comercializados en España) y el ácido pipemídico, no conservan ninguna indicación para la que el balance beneficio-riesgo resulte favorable, se recomienda suspender su autorización de comercialización en toda la Unión Europea.

En base a lo anterior, y hasta que esta decisión no sea efectiva, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- **No prescribir antibióticos quinolónicos ni fluoroquinolónicos:**
 - o Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas.
 - o Para realizar profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas.
 - o A pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.
- **Utilizar quinolonas o fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados.**
- **Tener en cuenta a la hora de prescribir que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o aquellos en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas.**

- **Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo musculoesquelético o del sistema nervioso arriba mencionadas.**

Las recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

Es importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas. De acuerdo con los datos de consumo de 2017, las quinolonas es una de las familias de antibióticos más utilizada en el ámbito extrahospitalario (8,83% de las DHD (1) del total de antibióticos).

En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de Programas de Optimización de uso de Antibióticos (PROA), es recomendable que se consulte con un microbiólogo o con un experto en enfermedades infecciosas que asistan en el manejo de las infecciones arriba mencionadas, así como en la selección del mejor antibiótico en cada una de las situaciones mencionadas anteriormente.

REFERENCIAS

1. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (<http://www.resistenciaantibioticos.es>). DHD: Dosis diarias definidas por 1000 Habitantes y por Día; Representa el número de habitantes que han utilizado el medicamento cada día durante un periodo de tiempo.

▼ **Ocaliva® (ácido obetecólico): dosificación en pacientes con colangitis biliar primaria e insuficiencia hepática de moderada a grave**

Ocaliva® (ácido obetecólico) en combinación con el ácido ursodesoxicólico está indicado para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria) en adultos que no responden adecuadamente al ácido ursodesoxicólico o como monoterapia en adultos que no toleran el ácido ursodesoxicólico.

Se han notificado casos graves de daño hepático y muerte en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, a los que se les había dosificado ácido obetecólico en una pauta de administración más frecuente de la recomendada. Se ha observado que las reacciones adversas relacionadas con el hígado han ocurrido tanto al inicio del tratamiento como después de meses de tratamiento.

Para evitar riesgos de daño hepático se recuerda a los profesionales sanitarios:

- Es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.
- Se debe controlar la progresión de la colangitis biliar primaria a través de una adecuada evaluación clínica y de laboratorio, en todos los

pacientes, para determinar si es necesario realizar ajuste de dosis.

- Se requiere la estrecha monitorización de los pacientes que presenten un mayor riesgo de descompensación hepática, incluidos

aquellos en los que las pruebas de laboratorio evidencien empeoramiento de la función hepática o progresión a cirrosis.

- Se deberá reducir la frecuencia de administración de Ocaliva en

pacientes cuya enfermedad haya progresado a estadios avanzados (es decir, de Child-Pugh A a Child-Pugh B o C).

ERRORES DE MEDICACION

El alto precio de los errores de medicación

Los errores médicos, definidos como acciones involuntarias, errores de ejecución y de planificación en la atención, causan la muerte de casi 550 personas al día. De hecho, una investigación publicada en el British Medical Journal (BMJ 2016;353:i2139) identificó los errores médicos como tercera causa de muerte en Estados Unidos.

Los eventos adversos por medicamentos –o daños resultantes de tomar una medicación– se incluyen en las tres categorías más perjudiciales y comu-

nes de los errores médicos. Cada año en Estados Unidos hay dos millones de eventos adversos por medicamentos que provocan la alarmante cifra de 100.000 muertes y que incrementan el coste de la sanidad en 136.000 millones de dólares.

En España varios estudios han aportado luz sobre el coste de los errores de medicación. Según estudios multicéntricos recogidos por el documento Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud (2016),

se estima que se producen una media de 17 errores de medicación al día por cada 100 pacientes hospitalizados.

De un 1,4% a un 5,3% de los pacientes hospitalizados sufrieron durante su estancia hospitalaria eventos adversos motivados por errores de medicación. Las principales causas fueron falta de prescripción de un medicamento necesario, prescripción de dosis incorrectas o de un medicamento inapropiado, seguimiento insuficiente del tratamiento e interacciones entre medicamentos.

Tacrólimus

Características del paciente

Se ha tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de la prescripción con los medicamentos ADVAGRAF 1 mg 60 CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA y ADOPT 2 MG CÁPSULAS DURAS EFG. Estos medicamentos aunque contienen el mismo principio activo (TACRÓLIMUS), NO son intercambiables.

TACRÓLIMUS se encuentra dentro de los medicamentos NO sustituibles en la dispensación.

El caso fue el siguiente:

Paciente que tras dos trasplantes hepáticos es dado de alta con tratamiento inmunosupresor: ADVAGRAF 5 mg 30 CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA (tacrólimus de liberación prolongada, que se administra cada 24 horas) 15 mg cada 24 horas (3 cápsulas de 5 mg). En Atención Primaria le van realizando las recetas correctamente, pero después de una revisión en el hospital, se le ajusta la dosis (según niveles) a 17 mg cada

24 horas. En Atención Primaria, al no encontrar Advagraf de 2 mg en el nomenclátor, por error, se prescribe ADOPT 2 MG CÁPSULAS DURAS cada 24 horas (formulación con tacrólimus de liberación normal y que debe administrarse cada 12 horas).

Se debería haber añadido ADVAGRAF 1 mg 60 CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 2 cápsulas cada 24 horas.

Como consecuencia la paciente estuvo con niveles plasmáticos de tacrólimus subterapéuticos y presentó una disfunción del injerto que requirió ingreso hospitalario y ha correspondido con un rechazo agudo. El error se detecta en la unidad de trasplante hepático del hospital. Actualmente estable y recuperada.

En 2016 ocurrió un error de medicación similar en un paciente también con consecuencias desafortunadas. En aquella ocasión se realizaron diferentes actividades de información a los profesionales para tratar de evitar nuevos errores (Boletín 2/2016. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Boletines%20Uso%20seguro%20de%20>

medicamentos/ADVAGRAF.pdf) que no han sido suficientes para evitar que este evento centinela se vuelva a producir. Por eso, en esta ocasión, desde el Área de Sistemas de Información de la Subdirección de Farmacia, se ha llevado a cabo un cambio en el nomenclátor, para evitar nuevos errores en la prescripción.

En el nomenclátor se han separado, manualmente, las especialidades farmacéuticas que contienen tacrólimus de liberación normal de las especialidades con tacrólimus de liberación modificada para evitar confusión.

A la hora de realizar la prescripción en AP Madrid, e introducir tacrólimus en descripción, aparecerá el desplegable de las formulaciones: tacrólimus de liberación modificada, tacrólimus de liberación normal y tacrólimus tópico, para después seleccionar la formulación a prescribir. En el resultado de la búsqueda aparecerán sólo las especialidades correspondientes a esa formulación seleccionada. Entre las especialidades de liberación modificada aparecen Advagraf® y Envarsus® que tampoco son sustituibles.

Recomendaciones:

- Tener en cuenta que tacrólimus se encuentra entre los medicamentos NO sustituibles en la dispensación por su estrecho margen terapéutico y siempre debe prescribirse por marca.
- Desde Atención Primaria no se debe cambiar la marca y formulación (de liberación modificada o normal) prescritas sin reali-

zar una estrecha supervisión de niveles plasmáticos. Las pautas de dosificación son diferentes para las distintas formulaciones o marcas.

- Para evitar errores de medicación que pueden ser graves se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones especiales de empleo que figuran en las fichas técnicas: "Se debe mantener a los pacientes en una única formulación de tacrólimus

con la posología diaria correspondiente; solamente pueden producirse modificaciones bajo una estrecha supervisión de un especialista en trasplantes".

- Las modificaciones de tratamiento deben quedar siempre registradas en la historia clínica para evitar errores en la continuación de los mismos.
- Se debe informar al paciente sobre su tratamiento No sustitui-

Inibsacain 0,25 % plus solución inyectable

Medicamentos implicados

INIBSACAIN 0,25% PLUS SOLUCIÓN INYECTABLE, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615930) e INIBSACAIN 0,5% PLUS SOLUCIÓN INYECTABLE, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615922). Principios activos BUPIVACAÍNA HIDROCLORURO y EPINEFRINA BITARTRATO

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Especializada de un error de medicación con INIBSACAIN 0,5% PLUS solución inyectable cuando, en ese momento, existía una falta de suministro de INIBSACAIN 0,25% PLUS solución inyectable.

El caso notificado fue el siguiente:

En el Hospital que notifica se utiliza, generalmente, bupivacaína 0,25% con epinefrina para "dosis test" en la epidural y no se utiliza la bupivacaína 0,5% con epinefrina, pero ante la falta de suministro de la

primera, se diluyó la concentración de 0,5% con suero fisiológico para tener una concentración de 0,25%. Al diluir se altera la baricidad del anestésico local (de isobara pasa a hipobara). Este caso se agravó porque además se produjo una punción dural accidental.

Ocurrió lo siguiente:

Tras colocación de catéter epidural para analgesia obstétrica, se administra la "dosis test" de bupivacaína 0,5% con epinefrina (2 ml) con solución fisiológica 0,9% (2 ml), tras la cual la paciente presenta bloqueo espinal completo con hipotensión severa, depresión respiratoria y bradicardia fetal por lo que se realizó cesárea urgente con intubación urgente y ventilación mecánica. Tras la cesárea se pudo extubar a la paciente y no presentó ninguna complicación en el postoperatorio.

En la actualidad, según indica la página web de la AEMPS (consultada el 26/04/2018) no existen problemas

de suministro de INIBSACAIN 0,25% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml pero sí existen problemas de suministro -hasta el 27/04/2018- con INIBSACAIN 0,5% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml.

Recomendaciones

- Seguir las instrucciones que figuran en las fichas técnicas de los medicamentos: INIBSACAIN 0,25% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615930) e INIBSACAIN 0,5% PLUS solución inyectable, 100 ampollas de 10 ml (C.N.: 615922) que están disponibles en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/45668/FT_45668.pdf
- Advertir a los profesionales, que realicen este tipo de anestesia, de los posibles riesgos derivados de la dilución y posterior administración de estos medicamentos.



- "Las recetas médicas no presentarán enmiendas ni tachaduras en los datos de consignación obligatoria, a no ser que éstas hayan sido salvadas por nueva firma del prescriptor.

- "La determinación del test genético HLA-B*5701 evita el riesgo de desarrollar hipersensibilidad por abacavir".

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

Estas recomendaciones se enmarcan en el proyecto Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España, coordinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, GuíaSalud y la Sociedad

Española de Medicina Interna (SEMI).

El proyecto "Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España" se inició en el mes de abril de 2013 con el objetivo principal de disminuir la utilización de intervenciones sanitarias innecesarias, entendiendo por innecesarias aquellas que no han demostrado eficacia, tienen efectividad

escasa o dudosa, no son coste-efectivas o no son prioritarias.

Se pueden consultar todas las recomendaciones de "no hacer" basadas en la evidencia científica en la página web: http://www.msccbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Sociedad Española de Nefrología

RECOMIENDA

1. No iniciar tratamiento sustitutivo renal con diálisis sin haber hecho previamente una adecuada toma de decisiones en la que participen el paciente, la familia y el médico.
2. En el paciente anciano con enfermedad renal crónica (ERC) y proteinuria, no se deberá procurar un objetivo de presión arterial inferior a 130/80 de forma rutinaria.
3. No se deberá usar de forma rutinaria la asociación de un inhibidor directo de la renina y un inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAI).
4. No prescribir suplementos de ácido fólico, ni vitamina C específicamente para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica (ERC).
5. No medir sistemáticamente los niveles de renina plasmática como marcador pronóstico de hipertensión arterial en niños y niñas con daño renal permanente.

Sociedad Española de Neumología

y Cirugía Torácica

RECOMIENDA

1. En pacientes EPOC, con presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) mayor de 55 mmHg y sin desaturación por ejercicio, no prescribir tratamiento ambulatorio con oxígeno.
2. En el asma bronquial, no utilizar LABA's (broncodilatadores betamiméticos inhalados de acción prolongada) como único tratamiento.
3. No se debe realizar de forma rutinaria resonancia magnética para evaluar el estadio del tumor primario en el cáncer pulmonar de célula no pequeña.
4. No utilizar sistemáticamente antibióticos para el tratamiento de pacientes con agudizaciones de EPOC sin datos de gravedad y con un solo criterio de Antonhisen (que no sea la purulencia de esputo).
5. En pacientes con dificultad para mantener el sueño no utilizar hipnóticos sin tener un diagnóstico etiológico previo.



"Se debe realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar tratamiento quimioterápico o inmunosupresor".

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Coma en un paciente de alzheimer tratado con dosis bajas de trazodona y Ginkgo biloba

Historia Clínica:

Mujer de 80 años con diagnóstico de alzheimer moderado-grave tratado con donepezilo (5 mg por la noche), bromazepam (3,5 mg) y 600 mg de vitamina E. Después de 3 meses sin mejoría de los síntomas cognitivos o de comportamiento se le suspende el tratamiento y se le pone Ginkgo biloba (80 mg, 2 veces al día) y trazodona (20 mg, 2 veces al día). Después de un par de días la paciente se queda en coma que revierte con flumazenilo.

Comentarios:

La patogénesis del coma habría quedado sin esclarecerse si al paciente no se le hubiera administrado fortuitamente flumazenilo. Esto dio lugar a la investigación que unía la trazodona, el Ginkgo biloba y el sistema GABAérgico.

El Ginkgo biloba se utiliza en alzheimer por sus propiedades antioxidan-

tes. Su principal componente activo son los flavonoides que poseen actividad GABAérgica, pero administrado sólo no tiene efectos sedativos.

La trazodona es un antidepresivo perteneciente al grupo SARI (inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y antagonista de los receptores de 5HT₂). No se describe ninguna interacción previa con Ginkgo biloba en la ficha técnica del vademécum. Sin embargo, la trazodona se metaboliza por la isoforma CYP3A4 del citocromo P-450 en un metabolito activo, el 1-(m-clorofenil)piperazina (mCPP). Este metabolito activa los receptores 5-HT₂ y α 2 localizados en la terminal presináptica GABAérgica, aumentando la liberación de ácido gamma aminobutírico (GABA). A su vez la actividad del CYP3A4 puede incrementarse por los flavonoides.

Se hipotetiza que en este paciente, por una parte los flavonoides del

Ginkgo biloba, aumentan la actividad GABAérgica a través del efecto directo sobre el receptor de benzodiazepinas, mientras que por otro lado inducen la función de CYP3A4, aumentando la producción de mCPP, y por tanto activando el sistema GABAérgico, lo cual se hace patente clínicamente. El flumazenilo bloquea el efecto directo de los flavonoides, revirtiendo así inmediatamente el coma.

El Ginkgo biloba se usa ampliamente y se piensa que es un suplemento alimenticio no dañino. Sin embargo, se advierte del posible efecto adverso al administrar simultáneamente trazodona y Ginkgo. Y se quiere llamar la atención sobre este tipo de compuestos naturales, ya que podrían tener en algunas circunstancias clínicas especiales, efectos adversos de similar magnitud a los fármacos clásicos.

Ana RUIZ NUÑO

REFERENCIAS

Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, Trabucchi M, Frisoni GB. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and Ginkgo biloba. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 68: 679-683

Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejía, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dra. Diana María Campodónico, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

- Vía telefónica: Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523
- Busca de Farmacología Clínica: 8570
- Correo electrónico:

ginapaola.mejia@salud.madrid.org;
danielrafael.romero@salud.madrid.org;
diana.campodonico@salud.madrid.org;
mhmartinez@salud.madrid.org;
francisco.abad@salud.madrid.org;
mdolores.ochoa@salud.madrid.org

